

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Beiträge zur Retikulinspezifität in der Neuroonkologie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolf-Dietrich Risch
aus Schweidnitz

1971

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Beiträge zur Retikulinspezifität in der Neuroonkologie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Wolf-Dietrich Risch
aus Schweidnitz

Referent: Professor Dr.med.Jorge Cervós-Navarro

Korreferent: Professor Dr.med.Werner Bredemann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 4. November 1971

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 1
2.	Material und Methoden	S. 7
3.	Befunde	S. 9
4.	Diskussion	S. 29
5.	Zusammenfassung	S. 36
6.	Literaturverzeichnis	S. 37

1. Einleitung

Mit Virchows Zellulärpathologie wurde das Interesse der Forschung außer auf die einzelnen Zellen selbst zugleich auch auf die Entstehung und Morphe der interzellulären Substanz gelenkt, die üblicherweise in Retikulin- und Kollagenfasern, elastische Fasern, Basalmembranen sowie Grund- und Kittsubstanz unterteilt wurde.

Zahlreiche ultrastrukturelle und chemische Untersuchungen der letzten Jahre brachten neue Befunde und Ergebnisse, die unsere Kenntnisse über Wesen und Natur der Interzellularsubstanz erweiterten.

Kollagene Fasern, die sich durch große Zugfestigkeit auszeichnen und u.a. im Bindegewebe, Kapseln, Sehnen, Knorpel, Knochen und Zahnbein vorkommen, besitzen eine regelmäßige submikroskopische Struktur mit einer Periodizität von 64 nm (WOLPERS 1944); ihr Aufbau aus Untereinheiten läßt sich über Elementar- und Protofibrillen bis zum fadenförmigen Tropokollagen, dem 280 nm langen und 1,5 nm breiten Kollagenmolekül, zurückverfolgen (OLSEN 1963, TROMANS, HORNE, GRESHAM, BAILEY 1963, GIESEKING 1968, NEMETSCHKE 1968, SPIRO 1970 u.a.), das nach den Vorstellungen von RICH, CRICK (1955) und RAMACHANDRAN (1956) die sterische Konfiguration einer Tripelhelix aus drei verdrehten Polypeptidketten besitzt. Chemisch besteht das Kollagen aus Polypeptiden und Zucker, dessen Anteil nach SPIRO (1970) zwischen weniger als 1 % und 15 % liegen soll. Als spezifisch für Kollagen und damit als Indikator für Anwesenheit oder Syn-

these von Kollagen gilt das Hydroxyprolin (DELAUNAY, BAZIN 1969, PRIEST, DAVIES 1969). Bezüglich der Genese der Kollagenfasern wird heute allgemein angenommen, daß zunächst im endoplasmatischen Retikulum der Fibroblasten Tropokollagen gebildet wird, das sich dann im Extrazellulärraum über Filamentvorstufen und Mikrofibrillen zur Kollagenfaser zusammenlagert (MERKER 1961 a,b , HAUST 1965, DELAUNAY, BAZIN 1969).

In enger topographischer und funktioneller Beziehung zu den Kollagenfasern stehen die elastischen Fasern ; sie kommen u.a. in Knorpel, Sehnen, Bändern, Organkapseln und Gefäßwänden vor und sind bis zu 140 % dehnbar. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß sie Mikrofibrillen enthalten, die ein zentral gelegenes amorphes Material umschließen (SCHWARZ 1964, WILLIAMS 1970, ROSS, BORNSTEIN 1970), ohne daß jedoch eine Periodizität der Mikrofibrillen nachgewiesen werden konnte. Chemisch liegt den elastischen Fasern das Skleroprotein Elastin zugrunde, das sich von den übrigen Bindegewebelementen trennen und differenzieren läßt (PARTRIDGE 1970). Nach HAUST (1965) sollen die elastischen Fasern ebenso wie die kollagenen durch Polymerisation aus Tropokollagen entstehen.

Von den Basalmembranen, die u.a. einen Teil des Neuro- und Sarkolemmis sowie die Grenzschicht zwischen Epithel und Bindegewebe in Kapillaren, Kornea und Epidermis bilden, ist die glomeruläre Basalmembran der Niere, auf die sich die folgende Beschreibung bezieht, besonders eingehend untersucht worden. Während die Basalmembranen früher als lichtoptisch

homogene Glashaut bezeichnet wurden, konnte durch spezielle Färbungen (PAS, Versilberung) gezeigt werden, daß sie aus einem homogenen, PAS-positiven und einem fibrillären argyrophilen Anteil bestehen. Die Beteiligung von argyrophilen Fasern konnte ultrastrukturell jedoch nicht bestätigt werden. Im elektronenmikroskopischen Bild läßt sich im allgemeinen eine Dreischichtigkeit mit einer elektronendichten Lamina densa in der Mitte und einer inneren und äußeren Lamina rara mit geringerer Adielektronie erkennen. Während die beiden äußeren Schichten homogen erscheinen, enthält die Lamina densa ein wahrscheinlich für die Filterfunktion verantwortliches Fibrillennetzwerk aus 4 - 6 nm dicken Filamenten (GEKLE, MERKER 1966, VOLLRATH 1968).

Aufgrund des stets positiven Ausfalls der PAS-Reaktion nahm man zunächst einen hohen Mukopolysaccharidgehalt der Basalmembran an (GRAUMANN, NEUMANN 1964, KLINGER, GEYER 1965, SCHMIDT 1967), bis sich durch chemische Analysen an isolierten Basalmembranen durch BRUCHHAUSEN, MERKER (1965) herausstellte, daß der Anteil der Mukopolysaccharide nur sehr gering ist. Statt dessen sollen die Basalmembranen neben einem hohen Gehalt an sialinsäuren Glykoproteiden und Lipiden viel Hydroxyprolin besitzen (KEFALIDES, WINZLER 1966, MISRA, BERNAL 1966, KUPFER, GEYER 1968, DARDENNE, IWANGOFF, DIOTALLEVI 1968). Der positive Ausfall der PAS-Reaktion wird nunmehr auf die Anwesenheit von sialinsäuren Glykoproteiden, speziell auf deren Hexosaminanteil zurückgeführt (KUPFER, GEYER 1968).

Ob die Synthese der Basalmembranen in Epithel- oder Mesangiumzellen stattfindet, ist nach wie vor umstritten. Während

einige Autoren (THOENES 1961, GEKLE, MERKER 1966) aufgrund des hohen Kollagenanteils die Mesangiumzellen für den Bildungsort der Basalmembranen halten, soll die Synthese der Basalmembranen nach neueren Untersuchungen im endoplasmatischen Retikulum der Epithelzellen stattfinden (PIERCE, MIDGLEY, SRI RAM 1963, PIERCE, NAKANE 1969, BLÜMCKE, RODE, NIEDORF 1969, KENYON 1969).

Der Begriff der Grundsubstanz , die zwischen Zellen und Fasern im Bindegewebe, Knorpel und Knochen vorkommt und deren Funktion im Stoffaustausch zwischen Gefäßbahn und Zellen gesehen wird, hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte gewandelt. Lange Zeit wurde die Grundsubstanz als lichtoptisch homogene Komponente der Interzellulärsubstanz beschrieben (MAXIMOW 1927, SCHALLOCK, LINDNER 1957 u.a.). Nach elektronenmikroskopischen Befunden von WASSERMANN (1959) soll sie aus einem Netzwerk von Kollagenfibrillen bestehen, in dessen Maschen eine "amorphe" Grundsubstanz, die Grundsubstanz im engeren Sinne, liegt. In neueren Arbeiten wird die Grundsubstanz als zwar optisch homogene, aber chemisch heterogene Substanz beschrieben (JACQUES, CAMERON 1969), die nach SPIRO (1966) aus wechselnden Anteilen von Mukopolysacchariden mit positiver Metachromasie, positiver HALE- und negativer PAS-Reaktion, sowie Glykoproteinen mit positiver PAS- und negativen übrigen Reaktionen bestehen soll.

Die Bildung der Grundsubstanz soll nach WASSERMANN (1959) in den Fibroblasten erfolgen. Auch eine Beteiligung der Mastzellen bzw. aller Bindegewebszellen wird diskutiert (GRAUMANN, NEUMANN 1964).

Ähnlich vieldeutig wie der Begriff der "Grundsubstanz" ist der der Kittsubstanz. Häufig werden beide Begriffe nicht streng getrennt (WASSERMANN 1959, GRAUMANN, NEUMANN 1964). Unter Kittsubstanz wird üblicherweise eine amorphe Substanz verstanden, die sowohl die Kollagenfasern (KUHNKE, WOHLFARTH-BOTTERMANN 1956) als auch die elastischen Fasern (BAHR 1951), SCHWARZ 1964) untereinander verbindet und ihre Zugfestigkeit in transversaler Richtung bedingen soll. Chemisch soll die Kittsubstanz aus Mukopolysacchariden (WASSERMANN 1959 u.a.) bestehen, die nach MERKER (1961) in kleinen Vesikeln des endoplasmatischen Retikulums gebildet werden.

Über die Natur der Retikulinfasern, die u.a. an der Grenzfläche von Epithel und Bindegewebe, in Basalmembranen von Nieren und Kapillaren, in Lymphknoten, Milz und Muskel ein zug- und biegungselastisches, dreidimensionales Netzwerk bilden (BARGMANN 1964), herrscht seit ihrer Erstbeschreibung durch KUPFFER (1876) weitgehende Verwirrung. Einerseits werden die Retikulinfasern aufgrund ihres engen morphologischen Zusammenhangs mit den Kollagenfasern als Präkollagen aufgefaßt (FOOT 1928), andererseits mit dem Kollagen mehr oder weniger identifiziert (KRAMER, LITTLE 1953). Seit der Einführung der Elektronenmikroskopie wird ihre Eigenständigkeit bestritten (BAIRATI, AMANTE, PETRIS, PERNIS 1964).

In der Tumorpathologie, speziell der Neuroonkologie, finden die klassischen Retikulinfasern neben den übrigen interzellulären Strukturen seit langem Beachtung, vor allem in Fragen der Histogenese und Differentialdiagnose der zere-

bralen Neoplasmen. Die vorliegende Arbeit will die Bedeutung der interzellulären Strukturen unter besonderer Berücksichtigung der Retikulinfasern für die Histogenese und die Differentialdiagnose der Hirntumoren aufzeigen und den Versuch unternehmen, den Begriff des Retikulins unter Berücksichtigung ultrastruktureller Befunde an Hirntumoren und damit auch allgemein zu präzisieren.

2. Material und Methoden

Untersucht wurden 7 sogenannte kleinzellige Medulloblastome aus Kleinhirnhemisphäre (3), Kleinhirnwurm (1) und IV. Ventrikel (3),

8 Spongioblastome des Hirnstamms,

3 fibrilläre, 3 protoplasmatische Astrocytome mit frontalem, parietalem und parietooccipitalem Sitz (je 2),

4 multiforme, 4 fusiforme Glioblastome mit temporalem, parietotemporalem, temporooccipitalem und parietooccipitalem Sitz (je 2),

9 Neurinome aus Kleinhirnbrückenwinkel (5) und Rückenmarkskanal (4),

3 fibromatöse, 12 endotheliomatöse Meningeome mit frontoparietalem Sitz (4), aus Schädelgrube (5), Falx (5) und Rückenmarkskanal (1).

Zum Vergleich wurden Milz, Herz- und Skelettmuskulatur an Hand von Silberimprägnationen nachuntersucht.

Das Material¹ wurde unmittelbar nach der Operation für die elektronenmikroskopische Untersuchung in 5 %igem Glutaraldehyd und danach in 1 %igem Osmiumtetroxyd fixiert, in Vestopal W und Epon eingebettet und mit dem Siemens-Elmiskop I und dem Zeiss EM 9 A untersucht.

Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurde das Material in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet.

Neben den Routinefärbungen mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.), van GIESON (v.G.) und der Imprägnation nach GOMORI (1937) wurden die SCHIFF'sche Reaktion (PAS) und die HALE-Reaktion durchgeführt.

¹ Das Material wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. G.Kersting, Bonn, überlassen.

Perjodsäure-SCHIFF-Reaktion (PAS)

Die Schnitte wurden nach Entparaffinieren, Wässern in der absteigenden Alkoholreihe und Aqua dest. für 10 ' in 0,5 %iger Perjodsäure oxydiert, dann nach Spülen in Aqua dest. für 60 ' mit SCHIFFschem Reagenz inkubiert, anschließend mit SO_2 -Wasser und Aqua dest. gespült, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Xylol überführt und in Caedax eingeschlossen (McMANUS 1946).

HALE-Reaktion

Die Schnitte wurden nach Entparaffinieren und Wässern für 10 ' in angesäuerte kolloidale Eisenhydroxydlösung eingestellt, nach Spülen in Aqua dest. für 10 ' mit frisch bereiteter Kaliumferrocyanidlösung inkubiert und nach Spülen in Aqua dest. und Entwässern in Caedax eingeschlossen (MÜLLER 1955/56).

3. Befunde

Die Retikulinfasern , die sich mit Pikrinsäurefuchsin nur schwach anfärben, stellen sich in der Versilberung als schwarze und im Gegensatz zu den eher verwaschenen Kollagenfasern scharf konturierte, distinkte Strukturen da. Auf Übersichtsbildern lassen sie deutlich drei verschiedene

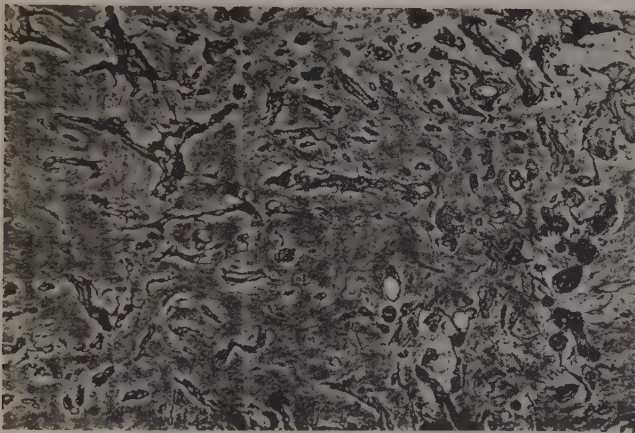


Abb. 1

Spongioblastom. Die Wucherung der Retikulinfasern ist auf die Gefäßwände beschränkt. GOMORI 50 x.

Ausbreitungsmuster erkennen. Erstens können sie auf die perivaskuläre Region beschränkt sein. Das ist in Astrocytomen und Spongioblastomen der Fall (Abb. 1). Die kleinen Gefäße zeigen mitunter erhebliche Faserwucherungen, so daß die Gefäßwände auf das Doppelte bis Dreifache der ursprünglichen Breite verbreitert sein können. Das Parenchym zwischen den Gefäßen ist frei von Fasern.

Zweitens können die Retikulinfasern von den Gefäßen aus

mehr oder weniger weit ins Parenchym vordringen. Dies ist bei Glioblastomen und Meningeomen in unterschiedlicher Weise der Fall.

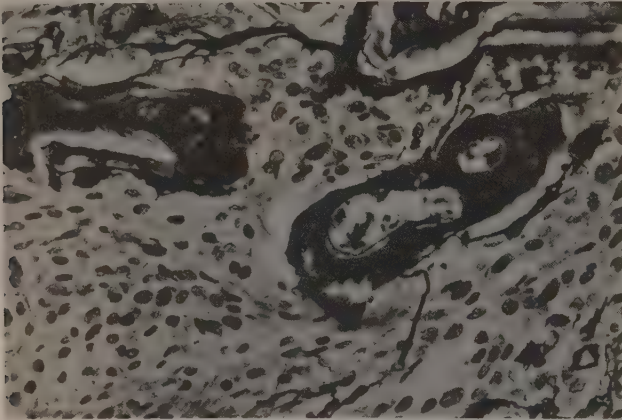


Abb. 2
Meningeom. Durchflechtung von Retikulin und Kollagen in der Gefäßwand. GOMORI 310 x.

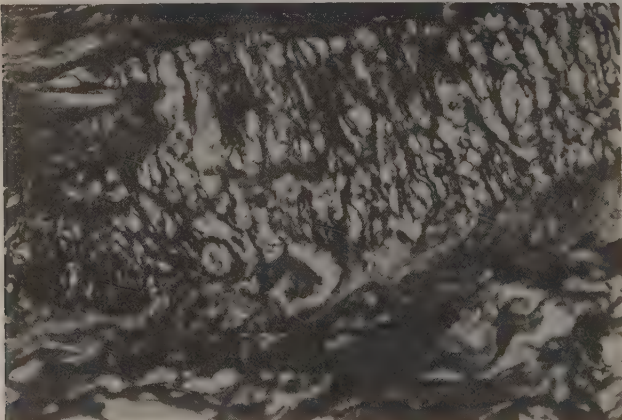


Abb. 3
Meningeom. Im Bereich der Kapsel kommen Retikulin und Kollagen nebeneinander vor. GOMORI 500 x.

Bei den Meningeomen verlaufen häufig breite Retikulinfasern annähernd parallel durch das Parenchym und zweigen ~~innere~~ Fasern ab, die mit den perivaskulären Faserringen in Ver-

bindung stehen, so daß ein grobmaschiges dreidimensionales Netzwerk entsteht; in dessen unterschiedlich großen, rundlich-ovalen Maschen die Tumorzellen liegen. In Kapseln und einigen Gefäßwänden kommen in enger Verbindung mit den Retikulinfasern Kollagenfasern vor, die bei den Meningeomen am zahlreichsten von allen untersuchten Tumoren vorhanden waren (Abb. 2 u. 3).

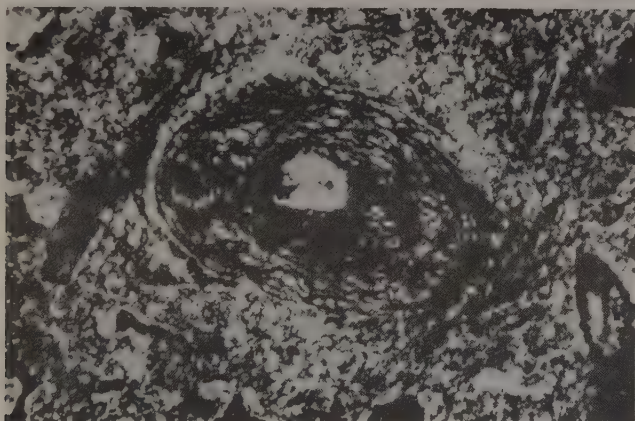


Abb. 4
Glioblastom. Starke perivaskuläre Wucherung der Retikulinfasern. GOMORI 250 x.

Auch bei den Glioblastomen stehen die Retikulinfasern immer mit Gefäßbindegewebe in Verbindung. Häufiger ist jedoch der Befund, daß die Retikulinfasern des perivaskulären Raumes stark gewuchert sind und so die adventitiellen Räume ausweiten (Abb. 4). Nur in geringem Ausmaß gehen von den breiten, die Gefäße verbindenden Faserzügen zarte Einzelfasern ins Parenchym ab, die im Gegensatz zu den Meningeomen keine oder nur geringe Tendenz zur Ausbildung eines Maschenwerks zeigen.

Drittens können die Retikulinfasern frei im Gewebe und unabhängig von den Gefäßen vorkommen, wie es in Medulloblastomen, Neurinomen, Milz und Niere der Fall ist.

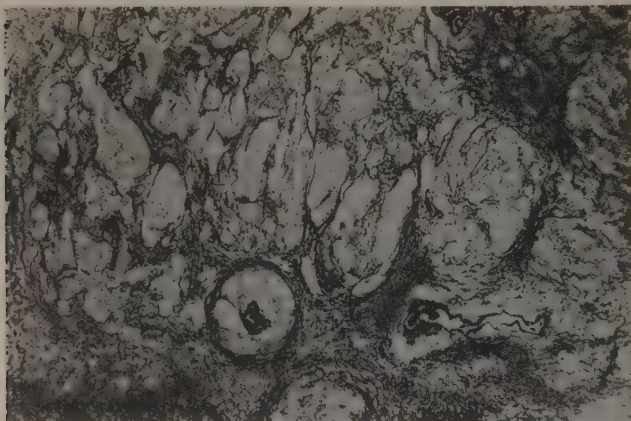


Abb. 5
Medulloblastom. Übersichtsbild mit typisch alveolärer Anordnung der Retikulinfasern. GOMORI 30 x.

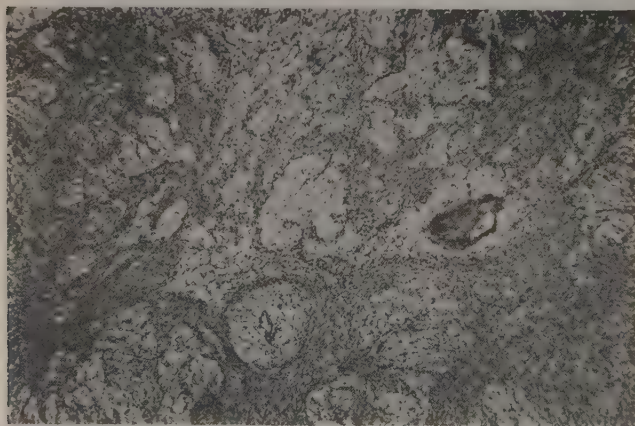


Abb. 6
Medulloblastom. Gleiche Stelle wie in Abb. 5. Die positiv reagierenden Strukturen entsprechen nach Form und Ausdehnung den Retikulinfasern der Silberimprägnation. Die Gefäßwände reagieren ebenfalls positiv. HALE 30 x.

Bei den Medulloblastomen lassen sich verschiedene Anordnungen der Retikulinfasern unterscheiden. In einigen Tumoren

tritt deutlich eine alveoläre Übersichtsstruktur hervor (Abb. 5). Die unterschiedlich großen, in der Regel runden Alveolen werden dabei von Retikulinfasern, Kapilla-

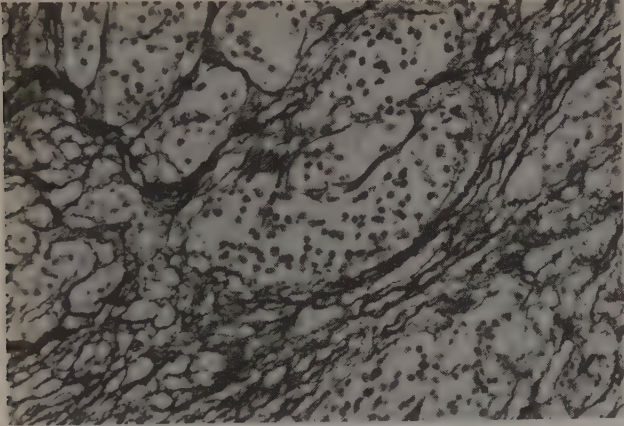


Abb. 7
Medulloblastom. Die Retikulinfasern verlaufen in Zügen und lassen die Felder frei. GOMORI 310 x.

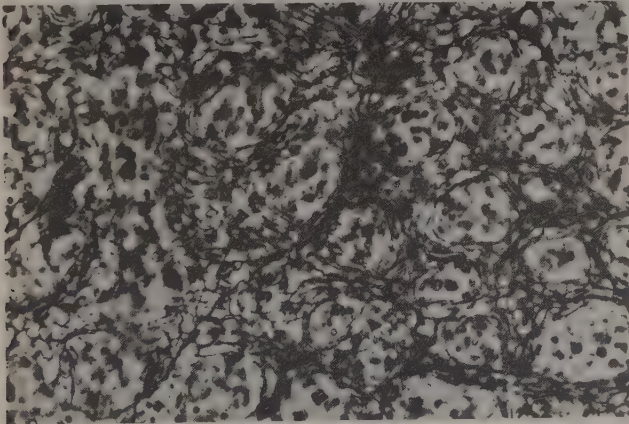


Abb. 8
Milz. Die Retikulinfasern bilden kleine Alveolen aus einzeln verlaufenden konzentrischen Fasern. GOMORI 500 x.

ren und Zellzügen gebildet, wobei das Zentrum fast immer faserfrei ist (Abb. 7). Ähnliche alveoläre Strukturen finden sich auch in der Milz (Abb. 8), doch sind diese im

Unterschied zu den Medulloblastomen viel feiner, regelmäßig gerundet und bestehen aus einzeln verlaufenden konzentrischen Faserringen. Andere Medulloblastome besitzen ein ungewöhnlich dichtes und feinmaschiges Retikulinfasernetz, dessen Maschen im Gegensatz zu den Meningeomen eng und unregelmäßig geformt sind. Dort, wo die Medulloblastome die Leptomeninge infiltriert haben, ist das Retikulinfasernetz am

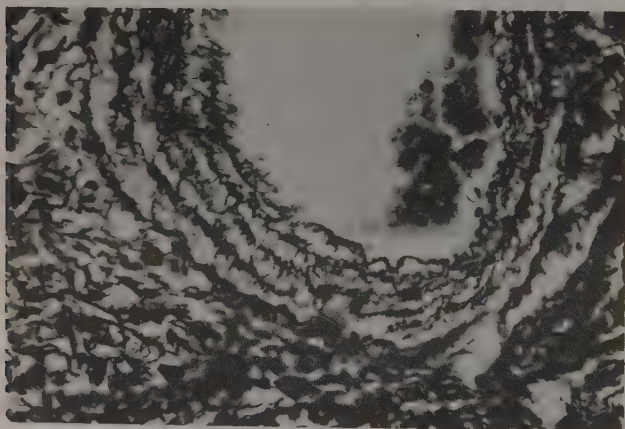


Abb. 9
Medulloblastom. Ausschnitt aus einem Gefäß mit konzentrisch um das Gefäßlumen angeordneten Fasern. GOMORI 500 x.

dichtesten. Deutlich läßt sich die präexistente Übersichtsstruktur in Gestalt von langen parallelen Faserzügen mit kurzen schmalen Querverbindungen erkennen, deren Fasern jetzt stark vermehrt sind. Eingebettet in diese Faserstrukturen liegen zahlreiche kleine Kapillaren und Gefäße, deren Wände zum Teil aus konzentrischen Retikulinfaserringen bestehen (Abb. 9).

Die Retikulinarchitektur der Neurinome sieht in fibrillär-faszikulären und retikulären Arealen verschieden aus (Abb. 10). In den fibrillären Anteilen durchziehen lange, annähernd parallele Fasern vorwiegend in einer Richtung das Parenchym,

wobei sich die einzelnen Faserzüge gegenseitig durchflechten (Abb. 12). Zum Teil stehen sie auch in Verbindung mit Kapillaren, die von einer dichten Bindegewebsmanschette umhüllt sind. In den retikulären Arealen sind die Silber-

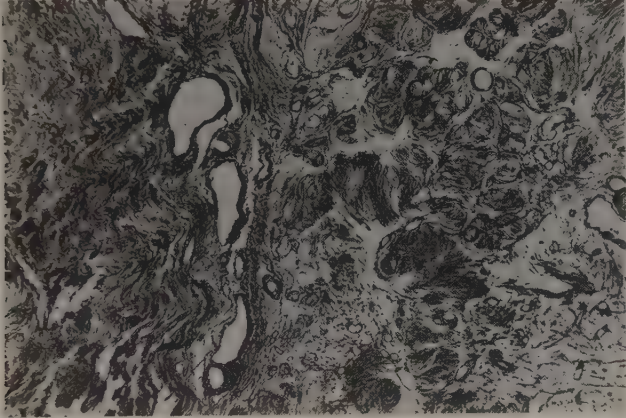


Abb. 10
Neurinom. Übersichtsbild mit fibrillären und retikulären Arealen sowie der Kapsel. GOMORI 50 x.

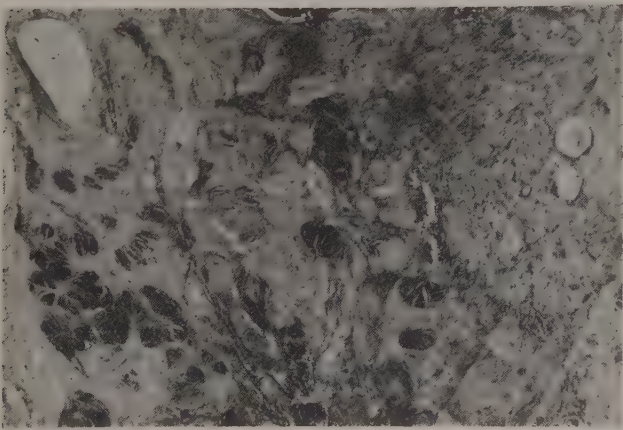


Abb. 11
Neurinom. Gleiche Stelle wie in Abb. 10. Einige fibrilläre Areale reagieren stark positiv, Kapsel und Gefäße negativ. HALE 310 x.

fasern seltener, feiner und kürzer und lassen keine allgemeine Zugrichtung erkennen. Perivaskulär sind die Retikulinfasern im allgemeinen breiter als im Parenchym.

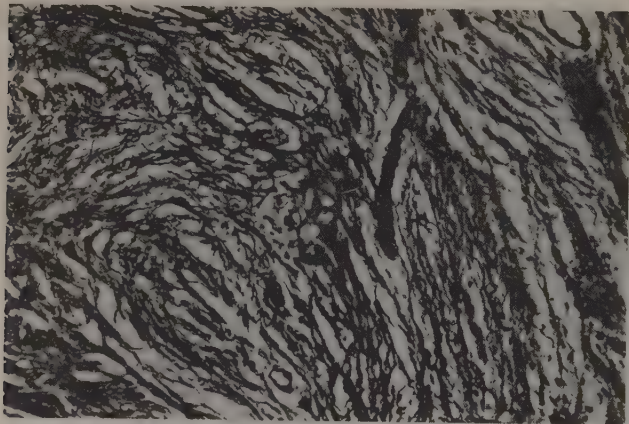


Abb. 12
Neurinom. Die Retikulinfasern verlaufen annähernd parallel in einer Richtung. GOMORI 310 x.

Histochemische Befunde

Die Retikulinfasern, die in den fibrillären Arealen der Neurinome besonders dicht und parallel gelagert sind, reagieren in den entsprechenden Abschnitten der HALE-Reaktion zum Teil sehr stark positiv, während sie in anderen fibrillären Arealen des gleichen Tumors nur schwach positiv oder negativ reagieren können (Abb. 11)

Bei den Medulloblastomen reagieren die in den Zügen verlaufenden Retikulinfasern stark HALE-positiv und lassen so im Übersichtsbild dieselben Strukturen erkennen wie in der Silberimprägnation, obwohl im Einzelnen keine eigentlichen Faserstrukturen zu erkennen sind (Abb. 6). Bei den übrigen Tumoren läßt sich keine Übereinstimmung zwischen der Ausbreitung der Retikulinfasern im Silberbild und den HALE-

positiv reagierenden Strukturen finden. Dagegen läßt sich bei diesen Tumoren regelmäßig ein sehr zartes und engmaschiges Netzwerk darstellen, das nach Struktur und Größenordnung

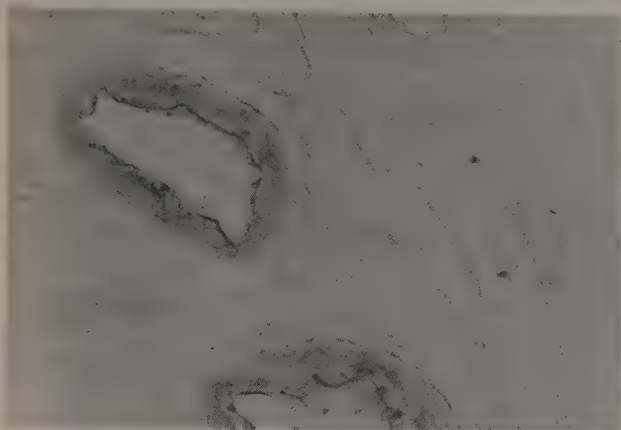


Abb. 13

Medulloblastom. Die Gefäßwände zeigen positive Reaktion. Sonst sind keine positiv reagierenden Strukturen zu erkennen. PAS-Reaktion 500 x.

die einzelnen Zellen zu umhüllen scheint, und das sowohl in der HALE- als auch der PAS-Reaktion positiv reagiert. Die Medulloblastome zeigen insofern ein von den anderen Tumoren abweichendes Verhalten, als die ihnen eigenen feinen und isolierten Fasern in der PAS-Reaktion nicht erkennbar positiv reagieren.

Die die perivaskuläre Bindegewebsmanschette bildenden Fasern reagieren in allen Tumoren stark PAS-positiv (Abb. 13), während die HALE-Reaktion hier meist schwach positiv oder negativ ausfällt.

Elektronenmikroskopische Befunde

Überall dort, wo im lichtmikroskopischen Präparat Retikulinfasern vorkommen, lassen sich elektronenmikroskopisch

Basalmembranen, amorphe Substanz und filamentöses Material nachweisen. Diese Substanzen und Strukturen verhalten sich nach Menge und Lokalisation in den einzelnen Tumorgruppen, zum Teil auch innerhalb derselben Gruppe, unterschiedlich.

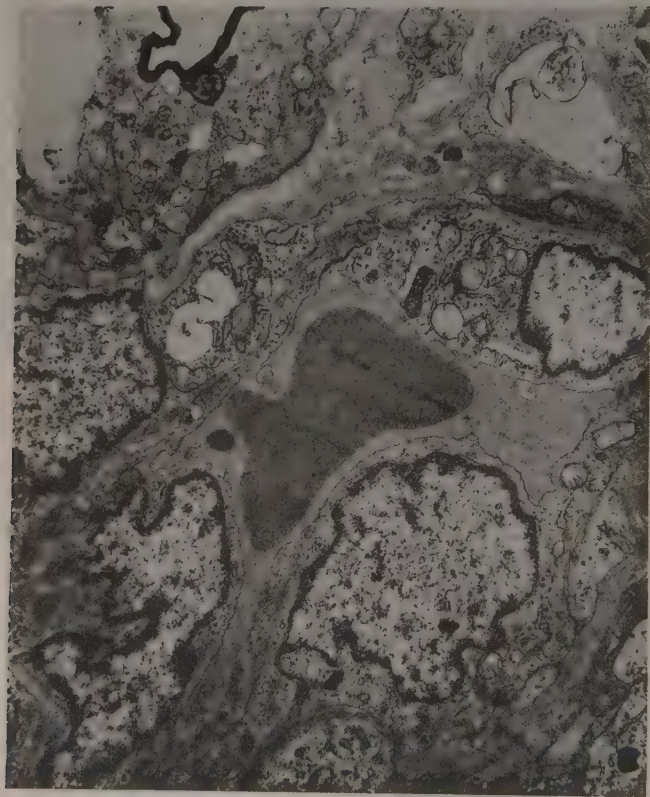


Abb. 14
Glioblastom. Querschnitt durch eine Kapillare. Die Endothelzellen sind von zirkulären, z.T. mehrschichtigen Basalmembranen umgeben. 4700 x.

Die Basalmembranen kommen perivaskulär bei allen Tumoren (Abb. 14 u.15), im Parenchym dagegen nur bei Neurinomen vor. In den fibrillären Arealen der Neurinome sind sie mehrschichtig und umhüllen lamellenartig die einzelnen



Abb. 15

Glioblastom. Querschnitt durch eine Kapillare. Die Basalmembranen gehen zum Teil in eine amorphe Substanz über. Zwischen der amorphen Substanz liegen Fibrillen. 4250 x.

Tumorzellen (Abb. 16), in den Übergangszonen und retikulären Arealen sind sie nur einschichtig oder fehlen ganz (Abb. 17 u. 18). An einigen Stellen läßt sich ein enger Zusammenhang zwischen Basalmembranen und amorpher Substanz beobachten (Abb. 15).

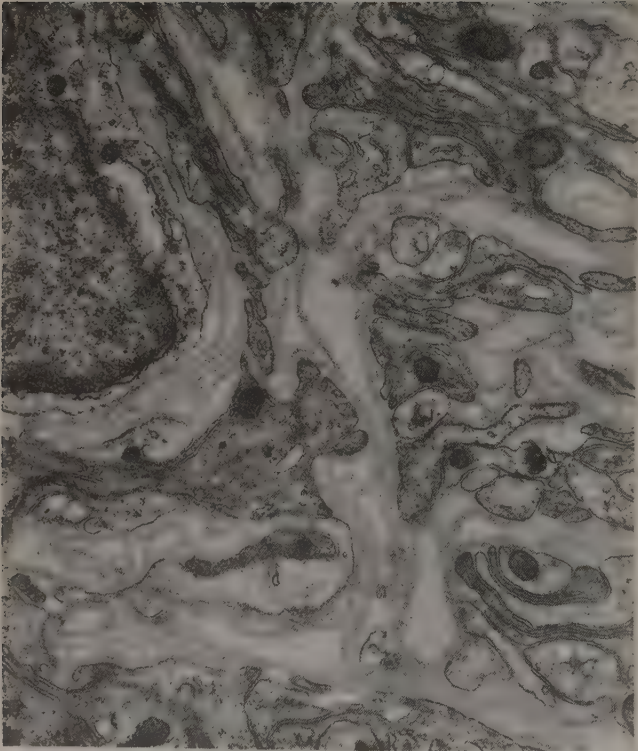


Abb. 16
Neurinom. Fibrillärer Typ. Mehrschichtige Basalmembranen, die in Erweiterungen des Interzellularraums den Zellfortsätzen anliegen. 8000 x.

Die amorphe Substanz, die zum Teil auch in feingranulierter Form vorliegt und annähernd gleiche Adielektronie wie die Basalmembranen besitzt, kommt außer bei den Neurinomen auch bei Medulloblastomen und Meningeomen vor.

In den Neurinomen finden sich Regionen, wo die Basalmembranen ihre deutliche laminäre Form verloren haben und in ihrem Aufbau mehr der amorphen Substanz gleichen, die nur

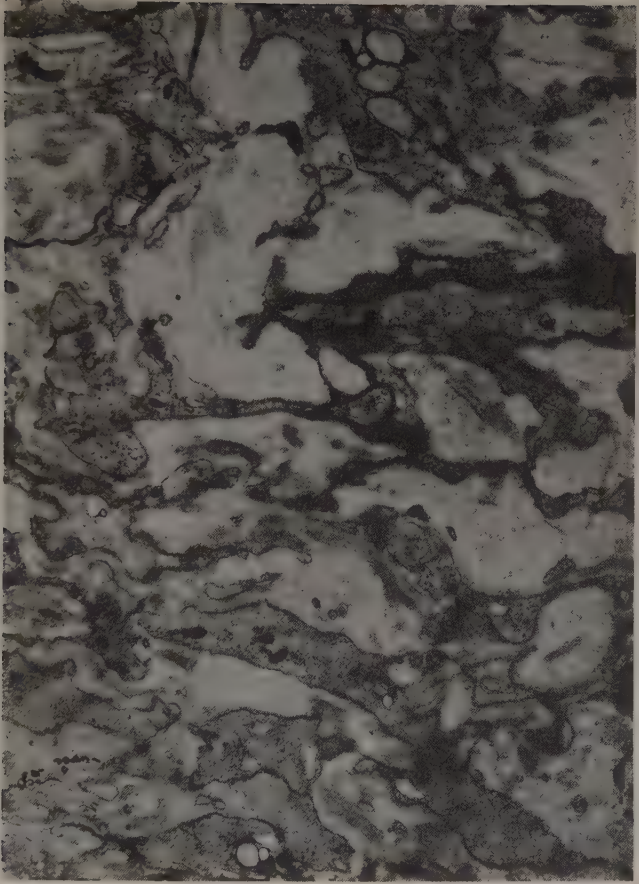


Abb. 17
Neurinom. Übergangstyp. Die Basalmembranen sind einschichtig oder fehlen. Der Interzellularraum ist erweitert und enthält hauptsächlich amorphe Substanz und Bündel von Fibrillen, die meist den Zellfortsätzen anliegen. 2300 x.

sporadisch zwischen Kollagenfibrillen, Basalmembranen und filamentösem Material verteilt liegt.

Bei den Medulloblastomen füllt sie die engen Interzellularräume fast ganz aus, während sie in den Erweiterungen randständig bleibt oder länglich-rundliche Aussparungen bildet (Abb. 19 u.20).

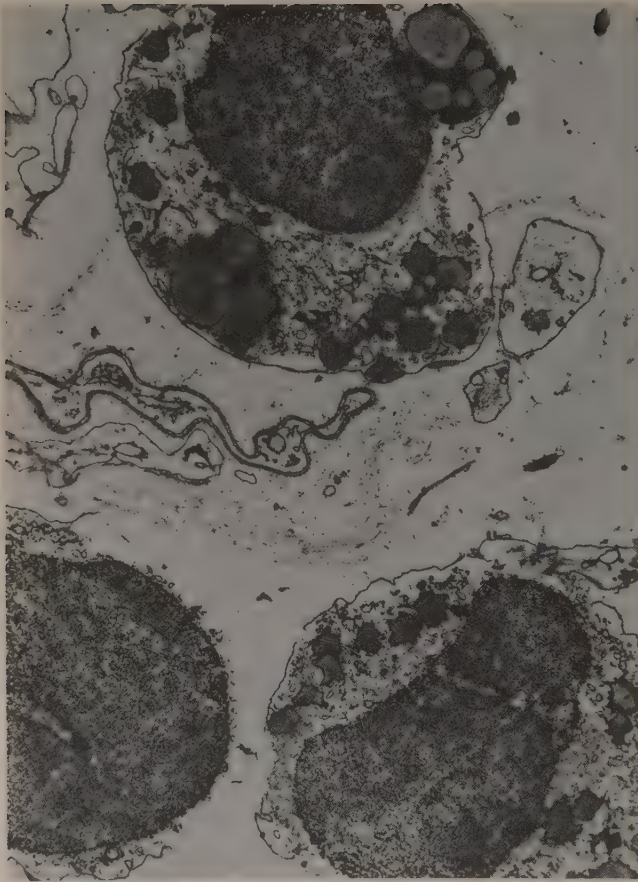


Abb. 18
Neurinom. Retikulärer Typ. Der Interzellularraum ist sehr stark erweitert, enthält aber nur spärlich amorphe Substanz, Fibrillen und teilweise einschichtige Basalmembranen. 4000 x.

Auch in den perivaskulären Regionen läßt sich die amorphe Substanz regelmäßig nachweisen, häufig in enger räumlicher Beziehung zu den Basalmembranen.

Bei den übrigen Tumorgruppen, - Spongioblastomen, Astrocytomen, Glioblastomen -, ist die amorphe Substanz dagegen

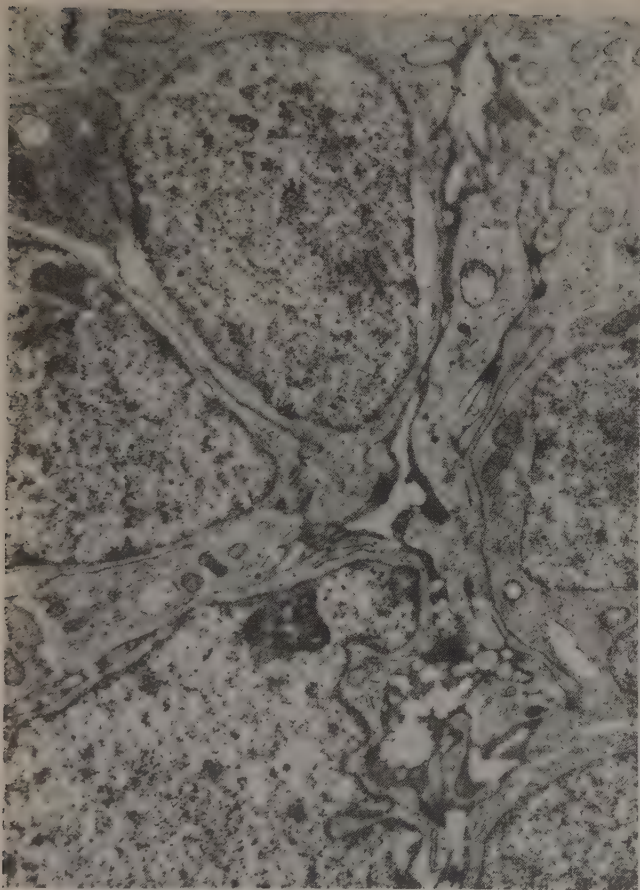


Abb. 19
Medulloblastom. Der Interzellularraum ist stellenweise erweitert und enthält eine amorphe Substanz, die in den Erweiterungen in typischer Weise randständig lokalisiert ist. 3400 x.

nicht oder nur spärlich in einzelnen Tumoren vorhanden (Abb. 21). Eine Ausnahme bildet lediglich ein Glioblastom, das in einer stark erweiterten Stelle des Interzellularraums große Mengen amorphen Materials besitzt (Abb. 22).

Die letzte der oben erwähnten interzellulären Strukturen, die Filamente, kommen in größerem Ausmaß nur bei Meningeomen, wo sie häufig als einzig erkennbare interzelluläre Struktur die Erweiterungen des Interzellulärraums ausfüllen (Abb. 23), vereinzelt auch in Neurinomen, Meningeomen und perivaskulär vor.

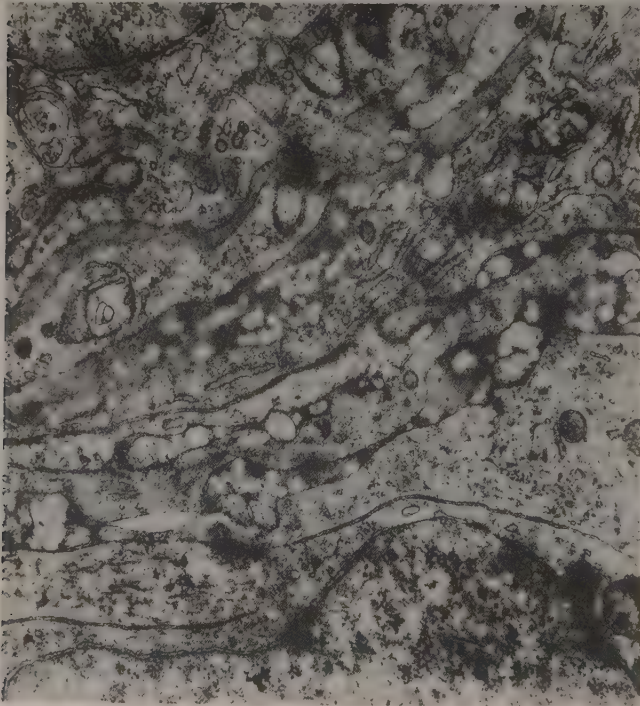


Abb. 20
Medulloblastom. Eine amorphe Substanz füllt die engen Interzelluläräume vollständig aus und läßt in Erweiterungen typische Aussparungen erkennen. 8400 x.

Neben den erwähnten Strukturen lassen sich extrazellulär noch Kollagenfibrillen nachweisen, die durch ihre periodische Querstreifung gekennzeichnet sind und nach abneh-



Abb. 21

Astrocytom. Die Zellfortsätze liegen eng aneinander und lassen kaum einen Interzellularraum erkennen. Der perikapilläre Raum ist mit einem homogenen Material ausgefüllt. 6000 x.

mender Häufigkeit in Meningeomen, Medulläblastomen und Neurinomen vorkommen.

Bei den Meningeomen enthalten einzelne Erweiterungen des Interzellularraums Bündel von Kollagenfibrillen, die jedoch zahlreicher als im Tumorparenchym - ebenso wie bei den Neurinomen - im Bereich der Kapsel bzw. Meningen vor-

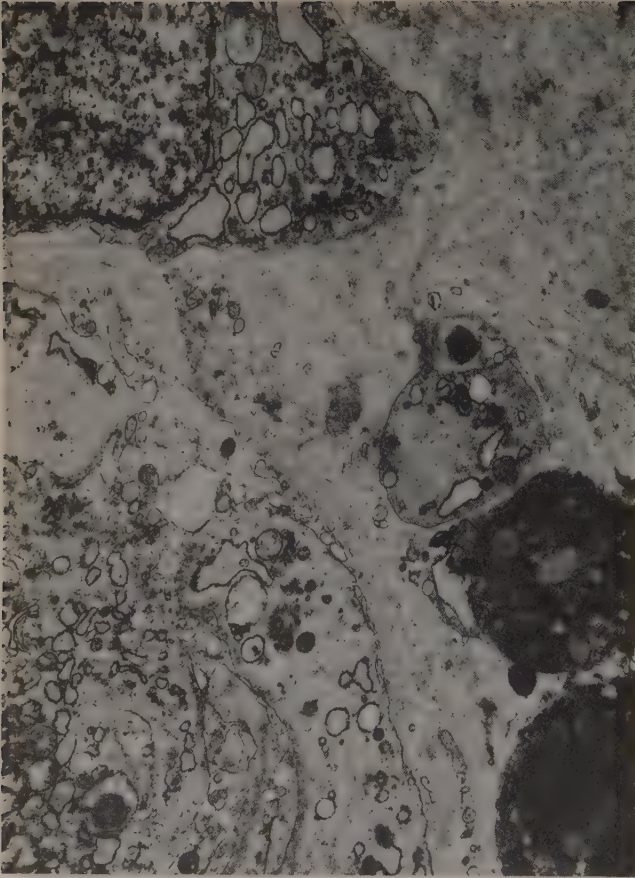


Abb. 22

Glioblastom. Der Interzellularraum ist stark erweitert und enthält massenhaft amorphe Substanz und Filamente, in geringem Maße auch Basalmembranen. 2400 x.

kommen. In den Medulloblastomen füllen sie an einigen umschriebenen Stellen den erweiterten Interzellularraum vollständig aus. Bei den Neurinomen liegen sie zwischen den Basalmembranen und sind im Verhältnis zu diesen in der Minderzahl. Vereinzelt bilden sie periodische Filamentbündel aus, die mit den Basalmembranen in Verbindung

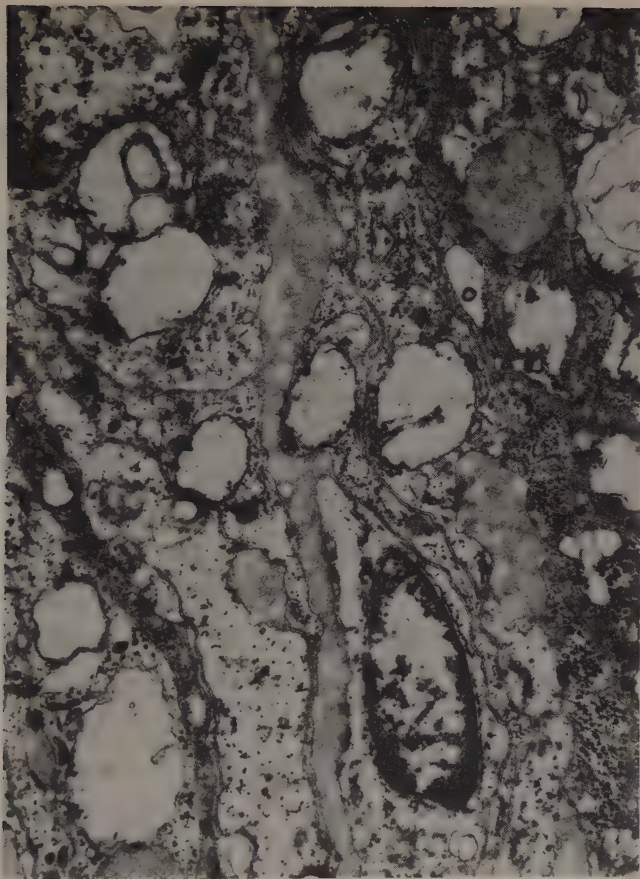


Abb. 23

Meningeom. Die Erweiterungen des Interzellularraums sind fast vollständig mit feinen, quer getroffenen Filamenten ausgefüllt. 5000 x.

stehen können. Bei den erwähnten Tumoren bestehen die Kollagenbündel meist aus bis zu einem Dutzend kurzer, unverzweigter Fasern, die ungefähr parallel gelagert sind. Durchflechtungen kollagener Faserbündel werden nur selten beobachtet.

Die übrigen Tumoren (Spongioblastome, Astrocytome, Glio-

blastome), die wie schon beschrieben keine oder nur sehr wenig amorphe Substanz enthalten, besitzen auch bis auf ein Glioblastom keine Kollagenfibrillen im Parenchym. Lediglich in der perivaskulären Region, in nächster Nähe der Basalmembranen, kommen einzelne schmale Kollagenbündel vor, was aber durchaus nicht immer der Fall ist. Auch bilden die Kollagenfasern nie einen geschlossenen Ring um Kapillaren und Gefäße, wie es die Basalmembranen tun, sondern liegen immer nur einem Teil der Gefäßwand an.

4. Diskussion

Unsere elektronenmikroskopischen Bilder bestätigten zunächst den allgemein bekannten Befund, daß sich die Retikulinfasern der Silberimprägnation elektronenmikroskopisch nicht als Fasern darstellen. Statt dessen fanden wir überall dort, wo lichtmikroskopisch Retikulin nachweisbar war, verschiedene Substanzen und Strukturen wie Basalmembranen, amorphe Substanz oder filamentöses Material. Eigene Beobachtungen und die anderer Autoren (MATAKAS, CERVOS-NAVARRO 1969, CRAVIOTO 1968), daß diese Strukturen in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander stehen, zum Teil ineinander übergehen und annähernd gleiche Adielektronie besitzen, weisen darauf hin, daß diese Substanzen wesensgleich sind und möglicherweise aus den gleichen chemischen Baustoffen aufgebaut sind. Dafür spricht auch, daß die Feinstruktur der Basalmembranen vom Kohlehydratgehalt abhängt, so daß bei vermehrtem Zuckergehalt die Basalmembranen einen filamentösen Aufbau erhalten (SPIRO 1970).

Wir halten es daher für möglich, daß Basalmembranen, amorphes und filamentöses Material das ultrastrukturelle Substrat des Retikulins sind. Diese Anschauung läßt sich gut mit den bekannten lichtmikroskopischen Eigenschaften des Retikulins in Einklang bringen. Morphologische Unterschiede der Retikulinfasern in der Versilberung, - wie z.B. die Feinheit der Fasern beim Neurinom, die größeren Fasern bei Medulloblastomen und Meningeomen, ferner die unterschiedlich großen Maschen in den Fasernetzen der Medulloblastome und Meningeome -, erklären sich dadurch, daß das ultrastruk-

turelle Substrat des Retikulins selbst nicht einheitlich ist und der mengenmäßige Anteil der einzelnen Substanzen im Extrazellulärraum je nach Tumorart schwankt. Die Auffassung, daß den Silberfasern strukturell verschiedene aber chemisch gleiche Substrate zugrunde liegen, erklärt sowohl die Argyrophilie der Retikulinfasern, die neben unspezifischem Material auch den Basalmembranen eigen ist (LETTERER 1959, SCHMIDT 1967), als auch die Verzweigung der Retikulinfasern, da je nach Lage der Zellen zueinander das extrazellulär gelegene Material im Winkel aufeinanderstoßen oder sich bandartig verlängern kann. ZÜLCH und MILHAUD (1960) haben in ihrer Studie schon aus dem lichtmikroskopischen Bild der Neurinome geschlossen, daß deren argyrophile Fasern umhüllende Membrane der einzelnen Tumorzellen sein müssen. Durch die Aufdeckung, daß es sich dabei um Basalmembranen handelt, wird dies bestätigt. Doch teilen wir nicht den Schluß der Autoren, daß es sich darum nicht um Retikulin handeln könne. Auch MAXIMOW (1928) hatte schon beobachtet, daß die argyrophilen Fasern vom Thymusgewebe in vitro genau den Zellkonturen folgen. Dort, wo das Retikulin nicht als Basalmembran vorliegt, vermag es eine Vielzahl von Zellen zu umscheiden und auf diese Weise das typische Retikulinnetz zu bilden.

Daß die Kollagenfasern nicht das Substrat des Retikulins sein können, läßt sich an den Neurinomen zeigen, die sich lichtmikroskopisch durch ihren Reichtum an Retikulinfasern auszeichnen, dem aber ultrastrukturell insgesamt nur wenig Kollagenfibrillen gegenüberstehen. Ferner zeigen auch die stets argyrophilen Gefäßwände ultrastrukturell nur spora-

disch Kollagenfibrillen, während die Basalmembranen stets das gesamte Gefäß umhüllen.

Daß Basalmembranen und ihnen verwandtes Material das Substrat des Retikulins darstellen, kann mit morphologischen Mitteln allein nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden. Aber auch der histochemische Befund, daß sowohl Retikulinfasern als auch Basalmembranen PAS-positiv reagieren, weist zumindest auf einen beiden Substanzen gemeinsamen Kohlehydratanteil hin (McMANUS 1948, LILLIE 1952). Chemische Arbeiten verschiedener Autoren (PRESSMAN 1953, PIERCE, MIDGLEY, SRI RAM 1963, PIERCE, BEALS, SRI RAM, MIDGLEY 1964) bestätigen die chemische Ähnlichkeit zwischen Retikulin und Basalmembranen.

Dagegen vertreten VELICAN und VELICAN (1967) die Auffassung, daß Retikulin und Basalmembranen des perikapillären Raumes zwei verschiedene Substanzen sind. Auch der von MIDGLEY, PIERCE (1963) festgestellte unterschiedliche Antigencharakter von Retikulin und Basalmembranen scheint dafür zu sprechen. Doch hat dieses Ergebnis wenig Beweiskraft, da das Retikulin aus einem Retikulumzellsarkom, die Basalmembranen aus einem Dottersackkarzinom gewonnen wurden, was offen läßt, ob die immunologischen Unterschiede wirklich auf einer grundsätzlichen Differenz beider Strukturen beruhen, oder ob diese Befunde möglicherweise durch den unterschiedlichen Antigencharakter verschiedener Basalmembranen bedingt sind.

Über die Beziehungen des Retikulins zum Kollagen wird in der Literatur seit langem diskutiert. Da beide Faserarten

fast immer zusammen vorkommen, fassen einige Autoren das Retikulin als Präkollagen auf (KIHARA 1956, ROSS, BENDITT 1963), andere halten beide Substanzen für mehr oder weniger identisch (HERRATH, DETTMER 1951, WINDRUM, KENT, EASTOE 1955, ENGHUSEN 1957, BAIRATI, AMANTE, DE PETRIS, PERNIS 1964, SCHMIDT 1967). ISCHII (1967) hält die Retikulinfasern für Kollagenfasern, die außen von Basalmembranen umhüllt sind.

Die Auffassung, beim Retikulin handele es sich um Prokollagen, ist möglicherweise in dem Sinne richtig, daß das Substrat des Retikulins in dem Fall, wo es sich um Basalmembranen handelt, einen kollagenähnlichen Aufbau besitzt, vielleicht auch direkt in Kollagen umgewandelt werden kann. Denn die chemische Ähnlichkeit von Retikulin und Kollagen (SCHMITZ-MOORMANN 1961) bedingt auch - unter der Voraussetzung, daß Basalmembranen und Retikulin identisch sind - die chemische Ähnlichkeit von Basalmembranen und Kollagen (WINDRUM, KENT, EASTOE 1955, MISRA, BERMAN 1966, VELICAN, VELICAN 1968). KEFALIDES (1968) konnte aus Basalmembranen Kollagen isolieren, das in vitro zur Resynthese von Fasern befähigt war, und ROTHBARD, WATSON (1969) konnten an Matten zeigen, daß Basalmembranen gleichen Antigencharakter besitzen wie das übrige Kollagen.

Da sich Basalmembranen und Kollagen im wesentlichen nur durch ihren Kohlehydratanteil unterscheiden, kann man die Basalmembranen als Kollagen bezeichnen, das mit Zuckern, vor allem Glukose und Galaktose, verbunden ist (KUPFER, GEYER 1968, KEFALIDES 1970, SPIRO 1970).

Die Verwirrungen und Schwierigkeiten lösen sich, wenn man Retikulin als laminär aufgebaute Substanz, d.h. als Basalmembranen bezeichnet, die aus amorphem und/oder filamentösem Material besteht, ferner berücksichtigt, daß Basalmembranen fast immer in Gesellschaft von Kollagen vorkommen, diesem chemisch sehr ähnlich sind und als Vorläufer des Kollagens (Präkollagen) betrachtet werden können.

Diese Hypothese wird gestützt durch Beobachtungen von MERKER (1961) und SCHWARZ, MERKER, KUTZSCHE (1962), daß vor dem Erscheinen kollagener Fibrillen im extrazellulären Raum an der Oberfläche der Fibroblasten ein teils amorphes, teils auch filamentöses Material auftritt, das strukturell den Basalmembranen durchaus ähnelt, ferner durch die Beobachtung, daß LUSE-Körper und Basalmembranen in enger topographischer Beziehung stehen (CRAVIOTO 1969), daß vermehrte Produktion von Basalmembranen zu einer gesteigerten Kollagenproduktion führt (NATHANIEL, PEASE 1963), und daß mit zunehmendem Dickenwachstum der Kollagenfasern das amorphe Material verschwindet (DELAUNAY, BAZIN 1969).

Interzelluläre Strukturen wie Basalmembranen, Kollagen- und Retikulinfasern werden in der Neuroonkologie häufig als Hinweis auf die histogenetische Abstammung der betreffenden Tumoren gewertet. So wird bezüglich der Histogenese der Neurinome von einem Teil der Autoren (LUSE 1960, WECHSEER, HOSSMANN 1965, PINEDA 1965) angenommen, daß diese Tumoren aufgrund ihres Reichtums an Basalmembranen von den neuroektodermalen SCHWANNschen Zellen abstammen. Dagegen betrach-

ten CERVOS-NAVARRO, MATAKAS, LAZARO (1968) die in den fibrillären Arealen der Neurinome besonders starke Basalmembranbildung weniger als Beweis einer bestimmten Genese, sondern sehen sie als Ausdruck einer gesteigerten Leistung der proliferierenden Tumorzellen an. RAIMONDI, BECKMANN (1967) werten die in peripheren Neurinomen starke Kollagenfaserbildung als Ausdruck der mesenchymalen Abstammung. Den gleichen Schluß ziehen NAPOLITANO, KYLE, FISHER (1963) aus der Kollagenfaserbildung der Meningeome; da sie jedoch auch Verzahnungen der Zellfortsätze finden, die sie als Kennzeichen epithelialer Zellen betrachten, rechnen sie die Meningeome zu den mesoektodermalen Tumoren. GULLOTTA (1967) begründet seine Ansicht, daß die Medulloblastome mesenchymaler Herkunft sind, unter anderem mit dem Argument, daß sie authochthone Retikulinfasern zu bilden vermögen.

Der Versuch, allein mit morphologischen Mitteln von der Bildung interzellulärer Strukturen auf die Histogenese der Bildungszellen zu schließen, scheint problematisch. Wenn die Bildung der Kollagenfasern durch Fibroblasten auch allgemein anerkannt ist, so wird die Bildung der Basalmembranen und das heißt des Retikulins teils den ektodermalen SCHWANNschen Zellen, teils den mesodermalen Mesangiumzellen (THOENES 1961, GEKLE, MERKER 1966) oder den ekto- bzw. entodermalen Epithelzellen (PIERCE, MIDGLEY, SRI RAM 1963, PIERCE, NAKANE 1969, BLÜMCKE, RODE, NIEDORF 1969, KENYON 1969) zugeschrieben.

Eine größere Rolle spielen die extrazellulären Strukturen zweifellos in der Differentialdiagnose der Hirntumoren.

Die unterschiedliche Retikulinarchitektur bei Gliomen und Meningeomen beschreibt BÖLÖNY (1958). Andere Autoren (CERVOS-NAVARRO, MENOZZI 1959, KERNOHAN, UIHLEIN 1962) weisen darauf hin, daß die Sarkome des Gehirns zur Bildung gefäßunabhängiger Retikulinfasern befähigt sind und dadurch von Medulloblastomen und Gliomen abgegrenzt werden können. Auch in den von uns untersuchten Tumoren sind die Unterschiede im Muster der Retikulinfasern, die wir oben im einzelnen beschrieben haben, differentialdiagnostisch gut zu verwerten.

5. Zusammenfassung

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Retikulinfasern bei 53 Hirntumoren ergab, daß das ultrastrukturelle Substrat des Retikulins morphologisch nicht einheitlich ist, sondern daß verschiedene Strukturen wie Basalmembranen, amorphe Substanz und in einigen Fällen auch ein filamentöses Material lichtmikroskopisch als Retikulin erscheinen.

Morphologische Befunde weisen auf eine enge chemische Verwandtschaft dieser Substanzen hin, deren strukturelle Unterschiede die bekannten Formunterschiede der Retikulinfasern im lichtmikroskopischen Bild bewirken. Chemische Analysen, die ergaben, daß einerseits das Retikulin mit dem Kollagen und andererseits das Kollagen mit den Basalmembranen verwandt ist, unterstützen die Auffassung, daß die Basalmembranen das Substrat der Retikulinfasern sind. - Es erscheint nicht zweckmäßig, bei Neurinomen von der Bildung von Basalmembranen auf ihre Abstammung von den SCHWANNschen Zellen zu schließen, da auch meso- und entodermales Gewebe zur Bildung von Basalmembranen befähigt ist. - Die verschiedenen Retikulinarchitekturen können sowohl licht- wie elektronenmikroskopisch gut als diagnostisches bzw. differentialdiagnostisches Kriterium verwendet werden.

6. Literaturverzeichnis

- BAHR, G.F.: Über die Feinstruktur elastischer Fasern.
Zschr.Anat.Entw.gesch. 116, 1951
- BAIRATI, A., L.AMANTE, S. De PETRIS, B. PERNIS: Studies on the ultrastructure of the lymphnodes. I. The reticular network.
Z.Zellforsch. 63, 644-672, 1964
- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart 1964
- BLÜMCKE, S., J. RODE, H. R. NIEDORF: Formation of the basement membrane during regeneration of the cornea epithelium.
Z.Zellforsch. 93, 84-92, 1969
- BÖLÖNY, F.: Study on the reticulin fibers of brain tumors.
J.Neuropath.Exper.Neurol. 17, 240-246, 1958
- BRUCHHAUSEN, F.v., H.J.MERKER: Gewinnung und morphologische Charakterisierung einer Basalmembranfraktion aus der Nierenrinde der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak. 251, 1-12, 1965
- CERVOS-NAVARRO, J., F. MATAKAS, M.C.LAZARO: Das Bauprinzip der Neurinome. Ein Beitrag zur Histogenese der Nerventumoren.
Virchows Arch.Abt.A Path.Anat. 345, 276-291, 1968
- CERVOS-NAVARRO, J., V.MENOZZI: Das Verhalten des Mesenchyms bei Hirntumoren.
Psychiatria et Neurologia Japonica 61, 371-392, 1959
- CRAVIOTO, H.: Long spacing fibrous collagen in human acoustic nerve tumors.
J.Ultrastruct.Res. 24, 70-85, 1968
- CRAVIOTO, H.: The ultrastructure of acoustic nerve tumors.
Acta neuropath. 12, 116-132, 1969
- DARDENNE, M.U., J.IWANGOFF, M.DIOTALLEVI: Unterschiede im Verhalten des Kollagens der einzelnen Hornhautschichten mit zunehmendem Lebensalter.
Ophthalmologica (Basel) 156, 385-393, 1968

- DELAUNAY, A., S. BAZIN: Collagen I. Natural condition, chemistry, physics, metabolism.
Presse med. 77, 547-549, 1969
- ENGHUSEN, E.: Über Reticulin, Kollagen und die Interzellularsubstanz des Bindegewebes.
Acta anatomica 31, 46-61, 1957
- FOOT, N.C. : Chemical contrasts between collagenous and reticular connective tissue.
Am.J.Path. 4, 525-544, 1928
- GEKLE, D., H.J. MERKER: Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere.
Klin.Wochenschr. 21, 1217-1224, 1966
- GIESEKING, R.: Recent aspects of normal and pathological fine structure of connective tissue.
Hippokrates 39, 437-46, 1968
- GRAUMANN, W., K. NEUMANN (Hsg.): Hdb. d. Histochemie, Bd. II, 2
Fischer, Stuttgart 1964
- GULLOTTA, F.: Das sogenannte Medulloblastom.
Monogr. Gesamtgebiet Neurol. Psych. 118, 1967
- HAUST, M.D.: Fine fibrils of extracellular space. (Microfibrils). Their structure and role in connective tissue organisation.
Am.J.Path. 47, 1113-37, 1965
- HERRATH, E.v., DETTMER, N.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gitterfasern.
Z.Mikroskopie 60, 281-289, 1951
- ISCHII, T.: Das Silberbild der Retikulinfasern des Lymphknotens (mit besonderer Berücksichtigung des Übergangs in die kollagenen Fasern).
Verh. Anat. Ges. 62, 353-359, 1967
- JACQUES, J., H.C.S. CAMERON : Changes in the ground-substance of healing wounds.
J.Pathol. 99, 337-340, 1969
- KEFALIDES, N.A.: Isolation and characterization of the collagen from glomerular basement membrane.
Biochemistry 7, 3103-3112, 1968

- KEFALIDES, N.A. :** Comparative biochemistry of mammalian basement membrane. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix. e.g. E.A.BALAZS.p. 535-573. Academic Press: London, New York 1970
- KEFALIDES,N.A., R.J.WINZLER:** The chemistry of glomerular basement membrane and its relation to collagen. Biochemistry 5, 702-713, 1966
- KENYON, K.R. :** The synthesis of basement membrane by the corneal epithelium in bullous keratopathy. Invest. ophthal. 8, 156-168, 1969
- KERNOHAN,J.W., A.UHLEIN:** Sarcomas of the brain. Charles Thomas. Publisher. Springfield 1962
- KIHARA, T. :** Entwicklungsgeschichtliche und experimentelle Untersuchungen über die Retikulumfasern. Abh.dt.-j. Kulturinstituts, Kioto, 1956
- KLINGER,G., G.GEYER:** Histochemische Untersuchungen an renalen Basalmembranen während der Entwicklung. Acta histochem. (Jena) 21, 261, 1965
- KRAMER,H., K.LITTLE:** Nature of reticulin. In: Nature and structure of collagen. p. 33-50. Butterworth Scientific Publication. London 1953.
- KUHNKE,E., K.E.WÖHLFARTH-BOTTERMANN:** Neue Befunde zur Struktur der Sehnenfibrille anhand von Dünnschnitten. Proc.Stockholm Conference on Electron-Microscopy. p. 223-225, 1956
- KUPFER,G., G.GEYER:** Histochemische Studien an Basalmembranen von einigen Säugetieren. Acta histochem. (Jena) 31, 24-35, 1968
- KUPFFER, C.W. :** Ueber Sternzellen der Leber: Briefliche Mittheilung an Prof.Waldeyer. Arch.mikr.Anat. 12, 353-358, 1876
- LETTERER, E. :** Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme. Ein Lehrbuch. Thieme. Stuttgart. 1959.
- LILLIE, R.D. :** Histochemistry of connective tissue: Collagen, reticulin, basement membranes, sarcolemma, ocular membranes. Lab.invest. 1, 30-45, 1952

- LUSE, S. : Electron microscopic studies of brain tumors.
Neurology (Minneap.) 10, 881-905, 1960
- MATAKAS, F., J. CERVOS-NAVARRO : Abwandlungen des Gewebsbildes der
Neurinome im elektronenmikroskopischen Bild.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 347, 160-75, 1969
- MAXIMOW, A. : Ueber das Mesothel (Deckzellen der serösen
Häute) und die Zellen der serösen Exsudate.
Arch. f. exper. Zellforsch. 4, 1-42, 1927
- MAXIMOW, A. : Über die Entstehung von argyrophilen und
kollagenen Fasern in Kulturen von Binde-
gewebe und von Blutleukocyten.
Centralbl. Allg. Pathol. Anatomie 43, 142-52, 1928
- McMANUS, J. F. A. : Histological demonstration of mucin after
periodic acid.
Nature 158, 202, 1946
- McMANUS, J. F. A. : Histological and histochemical uses of
periodic acid.
Stain. Technol. 23, 99-108, 1948
- MERKER, H. J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die Fibrillogenese in der Haut menschlicher
Embryonen.
Zeitschr. Zellforsch. 53, 411-430, 1961 a
- MERKER, H. J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die Fibrillogenese im menschlichen Granula-
tionsgewebe.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 297, 411-23, 1961 b
- MIDGLEY, A. R., PIERCE, G. B. : Immunhistochemical analysis of base-
ment membranes of the mouse.
Am. J. Pathol. 43, 929-943, 1963
- MISRA, R. P., L. B. BERMAN : Studies on glomerular basement membrane.
I. Isolation and chemical analysis of nor-
mal glomerular basement membrane.
Proc. soc. exp. biol. med. 122, 705, 1966
- MÜLLER, G. : Über eine Vereinfachung der Reaktion nach
HALE (1946).
Acta histochem. 2, 68-70, 1955/56
- NAPOLITANO, L., P. D. KYLE, E. R. FISHER :
Ultrastructure of meningiomas and the
derivation and nature of their cellular
components.
Cancer (Philad.) 17, 233-241, 1963
- NATHANIEL, E. J. H., D. C. PEASE :
Collagen and basement membrane formation
by SCHWANN cells during nerve regeneration.
J. Ultrastruct. Res. 2, 550-560, 1963

- NEMETSCHECK, T. : Altersbedingte Veränderungen am Kollagen.
Verh.dt.Ges.Path. 52, 327-332, 1968
- OLSEN, B.R. : Electron microscopic studies on collagen.
I. Native collagen fibrilles.
Z.Zellforsch. 59, 184-198, 1963
- PARTRIDGE, S.M. : Isolation characterisation of elastin.
In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
Ed. E.A.BALAZS. p.593-616.
Academic Press: London, New York 1970
- PIERCE, G.B., A.R.MIDGLEY, J.SRI RAM: The histogenesis of basement membranes.
J.Exper.Med. 117, 339-348, 1963
- PIERCE, G.B., M.S.BEALS, J.SRI RAM, A.R.MIDGLEY: Basement membranes. IV. Epithelial origin and immunologic cross reactions.
Am.J.Path. 45, 929-961, 1964
- PIERCE, G.B., P.K.NAKANE: Basement membranes. Synthesis and deposition in response to cellular injury.
Lab.Invest. 21, 27-41, 1969
- PRESSMAN, D. : Current status of the tissue localisation of J-131-labelled anti-tissue antigen in the rat.
J.Path.Bact. 66, 283-289, 1953
- PRIEST, R.E., L.M.DAVIES: Cellular proliferation and synthesis of collagen.
Lab.Invest. 21, 138-142, 1969
- RAMACHANDRAN, G.N. : Structure of collagen.
Nature 177, 710, 1956
- RAIMONDI, A.J., F.BECKMAN: Perineurial fibroblastomas; their fine structure and biology.
Acta neuropath.(Berl.) 8, 1-23, 1967
- RICH, A., F.H.C.CRICK: The structure of collagen.
NATURE 176, 915, 1955
- ROSS, R., E.P.BENDITT: In vivo, extracellular, collagen fibrillogenesis.
Nature 197, 395-396, 1963
- ROSS, R.P., P.BORNSTEIN: Studies of the components of the elastic fibre. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
Ed. E.A.BALAZS. p. 641-655.
Academic Press: London, New York 1970

- ROTHBARD, S., R.F.WATSON: Comparison of reactions of antibodies to rat collagen and to rat kidney in the basement membranes of rat renal glomeruli.
J.Exper.Med. 129, 1145-1161, 1969
- SCHALLOCK, G., H.LINDNER: Beitrag zur Frage der Entmischungszustände in den Grundsubstanzen des Bindegewebes.
Die Medizinische 1, 12-20, 1957
- SCHMIDT, W. : Die Argyrophilie von Retikulinfasern in vivo.
Z.Anat.Entwicklungsgesch. 126, 176-181, 1967
- SCHMITZ-MOORMANN, P.: Biochemische und histochemische Untersuchungen am retikulären Bindegewebe der Milz.
Virchows Arch.Path.Anat. 334, 351-366, 1961
- SCHWARZ, W., H.J.MERKER, A.KUTZSCHE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in Fibroblastenkulturen.
Z.Zellforsch. 56, 107-124, 1962
- SCHWARZ, W. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Bildung elastischer Fasern in der Gewebekultur.
Z.Zellforsch. 63, 636-643, 1964
- SCHWARZ, W. : Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern.
Arch.de Biologie (Liège) 75, 369-396, 1964 b
- SPIRO, R.G. : In: Wound healing, ed. by S.M.E.Levenson, Washington, D.C. 1966
- SPIRO, R.G. : Biochemistry of basement membrane. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
Ed. E.A.BALAZS. p. 511-534.
Academic Press: London, New York 1970
- SPIRO, R.G. : The carbohydrates of collagen. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
Ed. E.A.BALAZS. p. 195-215.
Academic Press: London, New York 1970
- THOENES, W. : Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. Teil I.: Funktionseinheit: Glomerulum - Proximales und distales Konvolut.
Klin. Wochenschr. 39, 504-18, 1961

- TROMANS, W.J., R.W.HORNE, G.A.GRESHAM, A.BAILEY:
Electronmicroscopic studies on the structure of collagen fibrilles by negative staining.
Z.Zellforsch. 58, 798-802, 1963
- VELICAN, D., C.VELICAN:
Lysozyme and the pericapillary reticulin network.
Nature (Lond.) 215, 889-890, 1967
- VELICAN, C., D.VELICAN:
Studies on the reticulin network of human liver.
Virchows Arch.Abt. B Zellpathol. 1, 297-316, 1968
- VOLLRATH, L. :
Über Bau und Funktion von Basalmembranen.
Dt.Med.Wschr. 93, 360-365, 1968
- WASSERMANN, F. :
Die Feinstruktur des Bindegewebes in gegenwärtiger Sicht als Grundlage der Funktionen und der pathologischen Veränderungen.
Verh.Dt.Ges.Inn.Med. 65, 852-862, 1959
- WECHSLER, W., K.-A. HOSSMANN :
Zur Feinstruktur menschlicher Acusticus-neurinome.
Beitr.path.Anat. 132, 319-343, 1965
- WILLIAMS, G. :
The pleural reaction to injury: Histological and electron optical study with special reference to elastic tissue formation.
J.Pathol. 100, 1-7, 1970
- WINDRUM, G.M., P.W.KENT, J.E.EASTOE:
The constitution of human renal reticulin.
Brit.J.Exp.Path. 36, 49-59, 1955
- WOLPERS, C. :
Die Querstreifung der kollagenen Bindegewebsfibrille.
Virchows Arch.Path.Anat. 312, 292, 1944
- ZÜLCH, K.J., M.MILHAUD:
Etude de la fibre du neurinome.
Rev.Neurol. 103, 541-555, 1960

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof.Dr.J.Cervós-Navarro
für die Überlassung des Themas und Herrn Dr.F.Matakas für
Anregung und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 26. April 1944 in Schweidnitz / Schlesien als drittes Kind des Kaufmanns Reinhold Risch und seiner Frau Melanie Risch geb. Buckenauer geboren.

Von 1950-54 besuchte ich die Volksschule in Ratingen bei Düsseldorf und von 1954-63 das neusprachliche Gymnasium in Brühl bei Köln, wo ich am 21. Februar 1963 das Abitur ablegte.

Nach zweijähriger Bundeswehrzeit begann ich im Sommer 1965 in Bonn mit dem Medizinstudium. Am 26. April 1966 legte ich die naturwissenschaftliche und am 12. Oktober 1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 5. März 1971 bestand ich das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin, wo ich die letzten drei Semester studiert hatte.

